

2/9/1

DIALOG(R) File 351:DERWENT WPI
(c) 2000 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

009205501 **Image available**

WPI Acc No: 92-332922/199241

XRAM Acc No: C92-148043

XRPX Acc No: N92-254083

Transdermal therapeutic plaster prodn. minimising active ingredient loss
- by discarding lattice cut in backing layer placed over active
ingredient reservoirs situated on removable protective layer

Patent Assignee: LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO (LOHM); LTS
LOHMANN THERAPIE-SYSTEME (LOHM)

Inventor: ANHAUSER D; DEURER L; HILLE T; STEINBORN P; ANHAEUSER D

Number of Countries: 031 Number of Patents: 025

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
DE 4110027	A	19921001	DE 4110027	A	19910327	A61M-037/00	199241 B
NO 306849	B1	20000103	WO 92EP513	A	19920309	A61K-009/70	200008
			NO 933414	A	19930924		
WO 9217237	A1	19921015	WO 92EP513	A	19920309	A61M-035/00	199244
AU 9213535	A	19921102	AU 9213535	A	19920309	A61M-035/00	199305
			WO 92EP513	A	19920309		
ZA 9202190	A	19921230	ZA 922190	A	19920326	A61M-000/00	199306
FI 9304189	A	19930924	WO 92EP513	A	19920309	A61L-000/00	199349
			FI 934189	A	19930924		
NO 9303414	A	19930924	WO 92EP513	A	19920309	A61M-035/00	199401
			NO 933414	A	19930924		
EP 577622	A1	19940112	EP 92905728	A	19920309	A61M-035/00	199402
			WO 92EP513	A	19920309		
JP 6501185	W	19940210	JP 92505504	A	19920309	A61M-037/00	199411
			WO 92EP513	A	19920309		
CZ 9301932	A3	19940316	CZ 931932	A	19920309	A61M-035/00	199418
NZ 242127	A	19940427	NZ 242127	A	19920325	A61F-013/02	199420
SK 9301011	A3	19940406	SK 931011	A	19930920	A61M-035/00	199428
			WO 92EP513	A	19920000		
HU 65961	T	19940829	WO 92EP513	A	19920309	A61L-015/64	199435
			HU 932700	A	19920309		
AU 657314	B	19950309	AU 9213535	A	19920309	A61M-037/00	199520
IL 101189	A	19950526	IL 101189	A	19920310	A61M-037/00	199536
HU 210845	B	19950828	WO 92EP513	A	19920309	A61M-037/00	199540
			HU 932700	A	19920309		
CZ 281267	B6	19960717	CZ 931932	A	19920309	A61M-035/00	199637
DE 4110027	C2	19960829	DE 4110027	A	19910327	A61L-015/44	199639
EP 577622	B1	19961218	EP 92905728	A	19920309	A61M-035/00	199704
			WO 92EP513	A	19920309		
DE 59207727	G	19970130	DE 507727	A	19920309	A61M-035/00	199710
			EP 92905728	A	19920309		
			WO 92EP513	A	19920309		
CA 2106374	C	19970318	CA 2106374	A	19920309	A61M-037/00	199723
ES 2098500	T3	19970501	EP 92905728	A	19920309	A61M-035/00	199724
IE 78823	B	19980225	IE 92963	A	19920326	A61M-035/00	199814
SK 278995	B6	19980506	WO 92EP513	A	19920309	A61M-035/00	199826
			SK 931011	A	19920309		
KR 9706100	B1	19970423	WO 92EP513	A	19920309	A61M-035/00	199940
			KR 93702858	A	19930923		

Priority Applications (No Type Date): DE 4110027 A 19910327

Cited Patents: 03 62930400; 00 24282700; 00 33523100; 4614076

Patent Details:

Patent Kind Lan Pg Filing Notes Application Patent

DE 4110027	A	5		
NO 306849	B1		Previous Publ.	NO 9303414
WO 9217237	A1 E	15		
	Designated States		(National): AU CA CS FI HU JP KR NO PL US	
	Designated States		(Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LU MC NL SE	
AU 9213535	A		Based on	WO 9217237
ZA 9202190	A	13		
EP 577622	A1 G		Based on	WO 9217237
	Designated States		(Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE	
JP 6501185	W	7	Based on	WO 9217237
HU 65961	T		Based on	WO 9217237
AU 657314	B		Previous Publ.	AU 9213535
			Based on	WO 9217237
HU 210845	B		Previous Publ.	HU 65961
			Based on	WO 9217237
CZ 281267	B6		Previous Publ.	CZ 9301932
DE 4110027	C2	5		
EP 577622	B1 G	6	Based on	WO 9217237
	Designated States		(Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE	
DE 59207727	G		Based on	EP 577622
			Based on	WO 9217237
ES 2098500	T3		Based on	EP 577622
SK 278995	B6		Previous Publ.	SK 9301011

Abstract (Basic): DE 4110027 A

Continuous prepn. of a transdermal therapeutic plaster which has a backing layer, an adhesive active ingredient reservoir layer, and a detachable protective layer, during the making of which losses of active ingredient are minimised, comprises placing individual rectangular adhesive active ingredient reservoirs (2) lengthwise behind each other on a pre-prepared tape-form laminate consisting of an adhesive backing layer (1) and a detachable protecting layer (3). Reservoirs are placed between layers (1) and (3) (sic) and are arranged lengthwise at equal sepns. and their breadth is measured so that they are overlapped on both sides by layers (1) and (3). Layer (1) is cut by a punch so that the punch line (1a) runs round the reservoirs (2) at a clear distance from their edges. Resulting lattice like pattern in the active ingredient free layer (1) is removed and the protective layer (3) is cut in the spaces between the reservoirs (2).

USE/ADVANTAGE - Process enables transdermal therapeutic plasters to be prepd. continuously minimising active ingredient losses resulting from prodn. Backing layer is divided and the protective layer remains undamaged. Lattice pattern removed between the individual plasters is active ingredient-free waste. The individual plasters are obtd. by cutting the protective layer at right angles to the direction of conveyance. Any active ingredient suitable for local or systemic application via the skin can be used e.g. antitranspirants, fungicides, bactericides for local use and antibiotics, coronary dilators, analgesics, contraceptives for systemic use.

ses r

Dwg.1/2

Abstract (Equivalent): EP 577622 B

A process for the continuous prodn. of transdermal therapeutic patches exhibiting a backing layer (1), a pressure-sensitive adhesive drug reservoir layer (6) and a removable protective layer (3), the loss of drug during fabrication being minimised and, in a laminate which is present in a tape-like form and consists of a pressure-sensitive adhesive backing layer (1) and a removable protective layer (3), individual quadrangular pressure-sensitive adhesive drug reservoir sections (2) being inserted between the layers (1,3) lengthwise and one after the other, characterised in that the clearance between the drug

reservoir sections (2) in longitudinal direction remains constant and the width thereof is dimensional such that the backing layer (1) and the removable protective layer (3) project beyond the tape at both sides thereof and that the pressure-sensitive adhesive backing layer (1) is initially cut by punching in such a manner that the punching line (1a) surrounds the external dimensions of the individual drug reservoir sections (2) at a considerable distance therefrom, that the resulting latticed refuse of the drug-free pressure-sensitive adhesive backing layer (1) is removed and that the protective layer (3) is then cut in the resultant spaces between the drug reservoir sections (2).

(Dwg.1/2)

Title Terms: TRANSDERMAL; THERAPEUTIC; PLASTER; PRODUCE; MINIMISE; ACTIVE; INGREDIENT; LOSS; DISCARDED; LATTICE; CUT; BACKING; LAYER; PLACE; ACTIVE; INGREDIENT; RESERVOIR; SITUATE; REMOVE; PROTECT; LAYER

Derwent Class: B07; D22; P32; P34

International Patent Class (Main): A61F-013/02; A61K-009/70; A61L-000/00; A61L-015/44; A61L-015/64; A61M-000/00; A61M-035/00; A61M-037/00

International Patent Class (Additional): A61K-009/00; A61L-015/00

File Segment: CPI; EngPI

Manual Codes (CPI/A-N): B02-Z; B04-A04; B04-C03B; B12-A01; B12-A02C; B12-D01; B12-F02; B12-K03; B12-M02D; B12-M02F; D09-C04B

Chemical Fragment Codes (M1):

02 H7 H714 H721 J0 J011 J171 J271 M210 M211 M212 M213 M220 M222 M232
M262 M272 M281 M320 M423 M431 M510 M520 M530 M540 M782 M903 M904
N104 R041 R045 R00446-M R00446-Q R00460-M R00460-Q R00745-M R00745-Q
R00835-M R00835-Q

Chemical Fragment Codes (M2):

01 D011 D021 D029 D030 E570 G030 G530 H1 H181 H2 H201 H4 H402 H441 H481
H5 H561 H8 M210 M211 M272 M281 M311 M315 M321 M333 M340 M342 M373
M392 M412 M431 M511 M520 M530 M541 M782 M903 M904 N104 R041 R045 V0
V470 R04282-M 06766

Chemical Fragment Codes (M6):

03 M903 P200 P220 P241 P411 P422 P423 P515 P521 P523 P528 P813 P816
P843 R041 R045 R112 R150 R170 R263 06766

Ring Index Numbers: 06766

Derwent Registry Numbers: 1845-U; 2039-U

Specific Compound Numbers: R00446-M; R00446-Q; R00460-M; R00460-Q; R00745-M
; R00745-Q; R00835-M; R00835-Q; R04282-M

per Fax: LTS Pat, Hr.

FLA-0035

Siegmund, 6.1.98

(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

(12) Patentschrift
(10) DE 41 10 027 C 2

(51) Int. Cl.⁶:
A61 L 15/44
A 61 M 37/00

AE

DE 41 10 027 C 2

(21) Aktenzeichen: P 41 10 027.1-45
(22) Anmeldetag: 27. 3. 91
(43) Offenlegungstag: 1. 10. 92
(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 29. 8. 96

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

(73) Patentinhaber:

LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co KG,
56567 Neuwied, DE

(74) Vertreter:

Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 50389
Wesseling

(72) Erfinder:

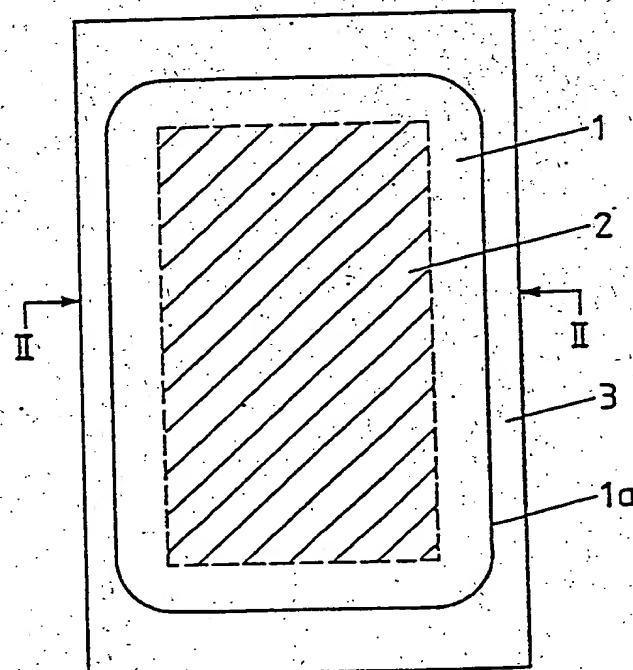
Anhäuser, Dieter, 5451 Melsbach, DE; Deurer,
Lothar, 5400 Koblenz, DE; Hille, Thomas, Dr., 5450
Neuwied, DE; Steinborn, Peter, 5450 Neuwied, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:

DE 37 14 140 C2
DE 33 15 272 C2
DE 32 04 582 C2
DE 39 10 543 A1
EP 2 36 266 A1
EP 51 935 A2

(54) Verfahren zur Konfektionierung transdermaler therapeutischer Pflaster

(57) Verfahren zur Konfektionierung transdermaler therapeutischer Pflaster aus einer Rückschicht (1); einer haftklebenden Wirkstoffreservoirschicht (5, 6) und einer ablösbaren Schutzschicht (3), wobei der Wirkstoffverlust während der Konfektionierung minimiert wird, dadurch gekennzeichnet, daß bei einem vorgelegten bandförmigen Laminat (1, 4) einer mit einer wirkstofffreien Klebschicht (4) haftklebend beschichteten Rückschicht (1) und der ablösbaren Schutzschicht (3) zwischen die Schichten (4) und (3) in Längsrichtung hintereinander einzelne viereckige, haftklebende Wirkstoffreservoirabschnitte (5, 6) mit den Schichten (4) und (5) aneinander eingelegt werden, die in Längsrichtung zwischen sich gleiche lichte Abstände aufweisen und deren Breite so bemessen wird, daß sie auf beiden Bandseiten von der Rückschicht (1) und der ablösbaren Schutzschicht (3) überragt werden und daß zunächst das Laminat (1, 4) aus Haftklebschicht (4) und Rückschicht (1) durch Stanzen so durchtrennt wird, daß die Stanzlinie (1a) rund um die einzelnen Wirkstoffreservoirabschnitte (5, 6) mit deutlichem Abstand von deren Außenbegrenzungen verläuft, daß der dabei entstehende gitterartige Verschnitt des Laminats (1, 4) aus Haftklebschicht (4) und Rückschicht (1) entfernt und daß anschließend in den entstandenen Zwischenräumen zwischen den Wirkstoffreservoirabschnitten (5, 6) die Schutzschicht (3) durchtrennt wird.



DE 41 10 027 C 2

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung transdermaler therapeutischer Pflaster mit einer Rückschicht, einer haftklebenden Wirkstoffreservoirschicht und einer wiederablösbaren Schutzschicht, wobei produktionsbedingter Wirkstoffverlust minimiert wird.

Transdermale therapeutische Pflaster (im weiteren TT-Pflaster) sind auf die Haut aufzubringende Arzneiformen mit dem Aussehen traditioneller Pflaster, die über die Haut abzugebende Arzneistoffe enthalten und als transdermale therapeutische Systeme bekannt sind. Ein therapeutisches System kann einen oder mehrere Arzneistoffe enthalten, die in vorausbestimmter Rate kontinuierlich über einen festgesetzten Zeitraum an einen festgelegten Anwendungsort abgegeben werden ("Heilmann, Klaus: Therapeutische Systeme — Konzept und Realisation programmierter Arzneiverabreichung", 4. Auflage, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 1984, S. 26).

Die therapeutische Nutzung derartiger Arzneiformen ist bekannt. Die Darreichungsformen sind meist aus mehreren Schichten aufgebaut und bestehen im einfachsten Falle aus einer Rückschicht, einem selbstklebenden Wirkstoffreservoir und einer vor der Applikation zu entfernenden Schutzschicht. Aus einleuchtenden Gründen sind für TT-Pflaster runde oder geometrische Formen mit abgerundeten Ecken das Design der Wahl. Zur Serienproduktion von TT-Pflastern geeignete Verfahren müssen einen einheitlichen Wirkstoffgehalt der einzelnen Pflaster gewährleisten. Sie sollen so einfach sein, daß die Produktion zu wirtschaftlich sinnvollen Kosten möglich ist, d. h. daß vor allem der Wirkstoffverlust gering gehalten werden muß.

Derartige Verfahren sind bekannt. Ein in der DE-PS 32 22 800 beschriebenes medizinisches Abgabesystem zur Verabreichung eines Wirkstoffs über die Haut besteht aus einer Unterlage, einem angrenzenden, einen Wirkstoff und eine Flüssigkeit, ein rheologisches Mittel wie Cellulose, ein Polysaccharid oder eine Siliciumverbindung enthaltendes Reservoir sowie eine an das Reservoir angrenzende Membran zur Bestimmung der Abgabegeschwindigkeit des Wirkstoffes aus dem System. Dieses System hat Nachteile. So ist die Einzeldosierung durch Aufstreichen einer flüssigen Zubereitung mit definierten Fläche und Dicke sehr schwierig, weshalb bei der Herstellung mit Wirkstoffverlust durch wegen abweichender Arzneistoffbeladung auszusondernde Einzelstücke zu rechnen ist. Außerdem besteht bei Beschädigung der Membran die Gefahr der schlagartigen Wirkstoffabgabe, was für den Patienten fatale Folgen haben kann.

Das therapeutische System der DE-PS 36 29 304 besteht aus einem einen flüssigen Wirkstoff oder eine flüssige Wirkstoffzubereitung enthaltenden und einen oder mehrere allseitig von einer Matrix umgebene Hilfsstoffe mit Stütz- und Verteilungsfunktion aufweisenden Wirkstoffdepot mit einer abdeckenden Rückschicht, einer die Wirkstoffabgabe steuernden Matrix und einer haftklebenden Fixierungseinrichtung. Sie weist den Nachteil auf, daß nur flüssige Wirkstoffe oder Wirkstoffzubereitungen zugelassen sind, deren Dosierung so hohe Anforderungen stellt, daß eine wirkstoffverlustfreie Produktion nicht gewährleistet ist.

Bei einem durch die DE-PS 33 15 272 bekannten Verfahren werden zur Fertigung der TT-Pflaster wirkstoffhaltige Haftkleberschichten auf eine wirkstoffundurchlässige Schutzschicht aufgebracht und mit einer eben-

falls wirkstoffundurchlässigen Rückschicht abgedeckt. Beim Ausstanzen der Einzelpflaster werden alle Schichten außer der wiederablösbaren Schutzschicht durchtrennt. Durch den zwischen den Einzelpflastern stehenden Verschnitt kann der Wirkstoffverlust erheblich sein, wobei zu berücksichtigen ist, daß die in der transdermalen Therapie eingesetzten Wirkstoffe Sondermüll sind.

Bei dem Gegenstand gemäß DE-32 04 582 C2 ist die Stanzzlinie rund um die einzelnen Wirkstoffreservoir nicht mit deutlichem Abstand von deren Außenbegrenzung vorgesehen. Dort ist beschrieben, daß die Trägerfolie, die Hauthaftfolie und die dazwischen befindliche Zwischenlagefolie gemeinsam ausgestanzt werden. Der dort beschriebenen Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, sämtliche die Pflasterverpackung bildenden Komponenten in einem kontinuierlichen Herstellungsdurchlauf zusammenzufügen.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Konfektionierung transdermaler therapeutischer Pflaster aus vorgefertigtem Vormaterial anzugeben, bei dem infolge der besonderen Art dieser Konfektionierung keine wirkstoffhaltigen Abfälle anfallen und dadurch Wirkstoffverluste möglichst weitgehend unterbunden werden, welches technisch wenig aufwendig ist. Die Aufgabe wird durch das Verfahren nach Anspruch 1 gelöst. Bei diesem wird das Wirkstoffreservoir durch bekannte Beschichtungstechniken wie Beschichtung mit wirkstoffhaltigen Haftkleberlösungen, wäßrigen Haftkleberdispersionen oder aufgeschmolzenen Haftklebermassen hergestellt.

Das wirkstoffhaltige Reservoir aus wirkstoffhaltiger Haftklebeschicht (6) und Sperrschicht (5) wird durch Quer- und Längsschneiden des Beschichtungsmaterials in Quadrate oder Rechtecke geschnitten. Die viereckigen Reservoirs (5, 6) werden mit der durch den wirkstoffhaltigen Haftkleber gebildeten Schicht (6) mittig in gewünschtem Abstand auf eine allseitig überstehende, ablösbare Schutzschicht (3) geklebt. Anschließend wird die Schutzschicht (3) mit einer mit wirkstofffreiem Haftkleber (4) beschichteten Rückschicht (1) abgedeckt, die deutlich breiter ist als die Wirkstoffreservoirs (5, 6), aber nicht so breit sein muß wie die Schutzschicht (3). Die Sperrschicht (5) des Reservoirs (5, 6) verhindert, daß eine Wirkstoffmigration in die wirkstofffreie Haftklebeschicht (4) erfolgen kann. Das anschließende Ausstanzen erfolgt entlang außerdem der Wirkstoffreservoir verlaufenden Konturen. Dabei wird das Laminat (1, 4) aus Haftklebeschicht (4) und Rückschicht (1) durchtrennt, die ablösbare Schutzschicht (3) bleibt unverletzt. Das zwischen den Einzelpflastern stehende Gitterwerk ist wirkstofffreier Abfall. Durch zur Lafrichtung senkrechtes Durchschneiden der Schutzschicht (3) zwischen den Reservoirs (5, 6) entstehen die erfindungsgemäßen TT-Pflaster.

Das erfindungsgemäße TT-Pflaster ist mehrschichtig aufgebaut. Die Rückschicht kann aus flexiblem oder nicht flexiblem Material bestehen. Zu ihrer Herstellung können Polymerfolie oder Metallfolien, etwa Aluminiumfolie allein oder mit einem polymeren Substrat beschichtet, verwandt werden. Es können auch textile Flächengebilde Verwendung finden, wenn sie undurchlässig für die Bestandteile der wirkstofffreien, ggf. aus einem Weich- oder Klebrigmacher bestehenden Haftkleberschicht sind. Bei einer bevorzugten Ausführungsform ist die Rückschicht eine mit Aluminium bedampfte Folie.

Die Haftkleberschicht (6) besteht aus einer Polymer-

matrix mit einem Grundpolymer und gegebenenfalls den üblichen Zusätzen. Geeignete Polymere sind Silicone, Kautschuk, kautschukähnliche synthetische Homo-, Co- oder Blockpolymere, Polyacrylsäureester und deren Copolymere und Ester von hydriertem Kolophonium. Grundsätzlich kommen alle Polymere in Frage, die bei der Herstellung von Haftklebern eingesetzt werden und physiologisch unbedenklich sind. Besonders bevorzugt sind solche, die als Blockcopolymere auf Basis von Styrol und 1,3-Dienen, Polyisobutylenen oder Polymeren und Copolymeren aus Acrylat und/oder Methacrylat bestehen. Von den Blockcopolymeren auf Basis von Styrol und 1,3-Dienen finden bevorzugt lineare Styrol-Isopren-Styrol-Blockcopolymere Verwendung.

Als Polymere auf Acrylat-Basis sind beispielsweise Acrylatcopolymere aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat und Acrylsäure mit bzw. ohne Titanchelatester bevorzugt. Als Ester von hydriertem Kolophonium werden vorzugsweise insbesondere dessen Methyl- und Glycerinester verwendet.

Die Art der als Zusätze möglichen Weichmacher und Klebrigmacher hängt vom verwendeten Polymer ab. Die in Frage kommenden physiologisch unbedenklichen Substanzen sind bekannt. Die Eigenklebrigkeit der Haftkleberschicht muß den dauernden Kontakt zur Haut allein sicherstellen. Sie kann im Hotmelt-Verfahren, als Lösung oder als Dispersionshaftkleber auf die Rückschicht aufgebracht werden.

Die Sperrschicht besteht vorzugsweise aus dem gleichen Material wie die Rückschicht. Sie soll während der Lagerung der Systeme die Diffusion des Wirkstoffes oder der Weichmacher aus dem Reservoir in die wirkstofffreie Haftkleberschicht verhindern.

Die Reservoirschicht besteht aus einer selbstklebenden Polymermatrix und dem Wirkstoff. Die Polymermatrix besteht aus einem Grundpolymer und gegebenenfalls den üblichen Zusätzen. Die Auswahl des Grundpolymers richtet sich nach den chemischen und physikalischen Eigenschaften des Wirkstoffes. Die Polymere können aus der gleichen Gruppe wie die wirkstofffreie Kleberschicht ausgewählt werden.

Als Wirkstoffe werden Substanzen verwendet, die ohne oder mit Resorptionsvermittler auf der Haut appliziert eine lokale oder systemische Wirkung hervorrufen.

Stoffe mit lokaler Wirkung sind zum Beispiel Antitranspirantia, Fungizide, Bactericide und Bacteriostatica.

Stoffe mit systemischer Wirkung sind beispielsweise Antibiotika, Hormone, Antipyretica, Antidiabetica, Koronardilatoren, herzwirksame Glycoside, Spasmolytica, Antihypertonica, Psychopharmaka, Migränemittel, Corticoide, Analgetica, Antikontrazeptiva, Antirheumata, Anticholinergica, Sympatolytica, Sympatomimetica, Vasodilatoren, Anticoagulantien und Antiarrhythmika.

Von dem verwandten Polymer und dem Wirkstoff abhängige mögliche Zusätze sind Weichmacher, Klebrigmacher, Stabilisatoren, Trägerstoffe, diffusions- und penetrationsregulierende Zusätze oder Füllstoffe. Die in Frage kommenden physiologisch unbedenklichen Substanzen sind bekannt. Die Eigenklebrigkeit der Reservoirschicht soll einen dauernden Kontakt zur Haut sicherstellen. Wie erwähnt, muß die Klebkraft der Reservoirschicht allein ausreichen, um die sichere Haftung der Reservoirschicht zu gewährleisten, da sie die Voraussetzung ist für eine ausreichende Wirkstoffabgabe des Systems. Sie kann durch den wirkstofffreien Haftkleberrand nicht kompensiert werden.

Die vor der Anwendung abzulösende Schutzschicht der Reservoirschicht kann beispielsweise aus denselben Materialien wie die zur Herstellung der Rückschicht verwendeten bestehen. Diese müssen jedoch — beispielsweise durch eine Siliconbehandlung — ablösbar gemacht werden. Andere ablösbare Schutzschichten sind beispielsweise Polytetrafluorethylen, behandeltes Papier, Cellophan, Polyvinylchlorid u.ä.

Die Erfindung wird anhand einer Zeichnung und eines Ausführungsbeispiels erläutert. In der Zeichnung zeigt:

Fig. 1 das erfindungsgemäße TT-Pflaster in Draufsicht;

Fig. 2 das TT-Pflaster der Fig. 1, geschnitten entlang II-II.

Fig. 1 zeigt schematisch ein erfindungsgemäßes TT-Pflaster in Draufsicht. Auf der ablösbaren hier rechteckigen Schutzschicht (3) liegt die mit wirkstofffreiem Haftkleber (4) beschichtete Rückschicht (1) auf. Sie hat die Form eines Rechtecks mit abgerundeten Ecken. Andere Formen sind möglich. Die Stanzlinie 1a umreißt die Form der Rückschicht (1). Sie verläuft außerhalb der als Laminat vorliegenden Reservoirschicht (5, 6) um beim Ausstanzen Wirkstoffverlust zu vermeiden.

Innerhalb der Rückschicht (1) sind die Konturen der als rechteckiges Laminat aus Sperrschicht (5) und Haftklebeschicht (6) bestehenden verdeckten Laminats erkennbar. Die Rückschicht (1) überragt erfindungsgemäß die Reservoirschicht (5, 6) allseitig. Sie hat die Form eines Vierecks, da sie durch Querschneiden des zu einer Schmalrolle aufgewickelten Vormaterials entsteht. Durch die Wahl der Schnitttrichtung bezogen auf die Laufrichtung kann bestimmt werden, ob beim Schneiden ein Rechteck, ein Quadrat, ein Parallelogramm oder ein Trapez entsteht. Die rechteckige Form wird bevorzugt. Zu beachten ist, daß beim Schneiden der Reservoirschicht (5, 6) nur bei deren viereckiger Form Wirkstoffverluste wirklich vermieden werden.

Fig. 2 zeigt einen Querschnitt gemäß II-II der Fig. 1. Der Deutlichkeit wegen sind die Schichtdicken übertrieben dargestellt.

Die laminatförmige Reservoirschicht (5, 6) liegt auf der Schutzschicht (3), während die Sperrschicht (5) die Haftklebeschicht (6) von der die Rückschicht (1) bedeckenden wirkstofffreien Haftkleberschicht (4) trennt. Wie zu erkennen wird die Reservoirschicht (5, 6) von der Rückschicht (1) und deren wirkstofffreien Haftkleberschicht (4) allseitig überragt.

Beispiel

Zur Herstellung der vorzugsweise in Schmalrollen vorgelegten laminatförmigen Reservoirschicht (5, 6) werden 3,45 kg einer 47,83 Gew.-%igen Polyacrylatlösung eines selbstvernetzenden Acrylatcopolymers aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat und Acrylsäure (Lösungsmittel: Ethylacetat : Heptan : Isopropanol : Toluol : Acetylacetone im Verhältnis von 37 : 26 : 26 : 4 : 1) mit 0,25 kg eines polyethylierten Glycerins mit C₂/C₁₀ Ethoxygruppen, deren freie Hydroxylgruppen teilweise mit Car pyl/Car pinsäuren verestert sind, 0,5 kg Methanol, 0,35 kg Glutarsäuremonomethylester, 0,125 kg eines Polymethacrylats auf Basis eines Copolymers aus Dimethylaminoethylacrylat und neutralen M thacrylsäureestern und 0,25 kg Buprenorphinbase eine Stunde lang innig vermischt.

Anschließend wird die Mischung so auf eine 420 mm breite transparente Polyesterfolie mit 50 µm Dicke aufgestrichen, daß das Flächengewicht der getrockneten

Haftkleberschicht (6) bei 120 g/m² liegt. Eine durch Silikonbehandlung dehävis ausgerüstete ablösbare Polyesterfolie dient als Zwischenabdeckung. Nach dem Trocknen wird mit einer später als Sperrschicht (5) dienenden wirkstoffundurchlässigen Polyesterfolie, Dicke 36 µm, Breite 420 mm, abgedeckt. Nach dem Schneiden der laminatförmigen Reservoirschicht (5, 6) in Längsrichtung in Abständen von 70 mm liegt die laminatförmige Reservoirschicht (5, 6) in Schmalrollen vor.

Zur Herstellung der wirkstofffreien Kleberschicht (4) werden 23,82 kg einer 47,83 Gew.-%igen Polyacrylatlösung eines selbstvernetzenden Acrylatcopolymers aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat und Acrylsäure (Lösungsmittel : Ethylacetat : Heptan : Isopropanol : Toluol : Acetylaceton = 37 : 26 : 26 : 4 : 1) und 0,6 kg 2-Octyldodecanol 10 Min. lang verrührt und auf eine silikonierte transparente 100 µm dicke und 406 nm breite Polyesterfolie so aufgestrichen, daß das Flächengewicht der getrockneten Kleberschicht (4) bei 120 g/m² liegt.

Nach dem Trocknen wird die Kleberschicht (4) mit einer später als Rückschicht (1) des Systems dienenden 23 µm dicken und 406 mm breiten hautfarbenen Polyesterfolie abgedeckt. Paralleles Schneiden in Längsrichtung in Abständen von 90 mm ergibt ein wirkstofffreies Kleberlaminat aus Zwischenabdeckung, wirkstofffreier Kleberschicht (4) und Rückschicht (1), ebenfalls in Schmalrollen.

Für die Schutzschicht werden aus einer silikonierten, 100 µm Polyesterfolie Schmalrollen von 90 mm Breite hergerichtet.

Eine Schmalrolle des Reservoirlaminats aus Sperrschicht (5), Haftkleberschicht (6) und Zwischenabdeckung wird in eine mit einer geeigneten Vorrichtung versehene Abrollvorrichtung so eingespannt, daß die Zwischenabdeckung unten liegt. Unmittelbar unter der Vorrichtung läuft senkrecht zum Reservoirlaminat (5, 6) die 90 mm breite, 100 µm dicke, als Schutzschicht (3) vorgesehene Polyesterfolie mit silikonierter Seite nach oben. Mit einer geeigneten Schneidevorrichtung werden Sperrschicht (5) und Haftkleberschicht (6) des Reservoirlaminats (5, 6), nicht jedoch die Zwischenabdeckung in Abständen von 35,7 mm senkrecht zur Laufrichtung durchtrennt. Über die Spenderkante der bekannten Vorrichtung wird im spitzen Winkel die Zwischenabdeckung abgezogen. Auf die unmittelbar unter der Spenderkante laufende silikonierte Polyesterfolie werden die Rechtecke aus Reservoirschicht und Sperrschicht mit einer Kantenlänge von 70 mm × 35,7 mm mittig aufgeklebt. Da die silikonierte Polyesterfolie kontinuierlich läuft, die Rechtecke aber im Takt gespendet werden, ergibt sich ein Abstand zwischen den Rechtecken von 20 mm.

An einer zweiten Kaschierstation wird das in Schmalrollen vorliegende wirkstofffreie Kleberlaminat aus Rückschicht (1), wirkstofffreier Kleberschicht (4) und Zwischenabdeckung so eingelegt, daß die Zwischenabdeckung unten liegt. Die Zwischenabdeckung wird maschinell abgezogen, das verbleibende Laminat aus Rückschicht (1) und wirkstofffreier Haftkleberschicht (4) kantengerade und parallel zur Laufrichtung von oben auf die auf der Schutzschicht sitzenden Rechtecke aufgelegt und das Ganze aufgewickelt. Die erfindungsgemäßen TT-Pflaster liegen damit als Schmalrolle vor und sind nun noch zu vereinzeln.

Hierzu wird mit einem Stanzwerkzeug, das die Form eines Rechtecks mit abgerundeten Ecken und 90 mm × 50 mm Kantenlänge hat, die Rückschicht (1) ohne die Schutzschicht (3) so durchtrennt, daß das Rechteck aus

Sperrschicht (4) und Haftkleberschicht (6) zentrisch in der ausgestanzten Fläche liegt. Das wirkstofffreie, zwischen den Systemen liegende Gitterwerk wird als Abfall abgezogen. Durch zum Bandverlauf senkrechtes Durchtrennen der Schutzschicht (3) zwischen den einzelnen Systemen entstehen die erfindungsgemäßen TT-Pflaster, die anschließend verpackt werden.

Patentanspruch

Verfahren zur Konfektionierung transdermaler therapeutischer Pflaster aus einer Rückschicht (1), einer haftklebenden Wirkstoffreservoirschicht (5, 6) und einer ablösbaren Schutzschicht (3), wobei der Wirkstoffverlust während der Konfektionierung minimiert wird, dadurch gekennzeichnet, daß bei einem vorgelegten bandförmigen Laminat (1, 4) einer mit einer wirkstofffreien Klebschicht (4) haftklebend beschichteten Rückschicht (1) und der ablösbaren Schutzschicht (3) zwischen die Schichten (4) und (3) in Längsrichtung hintereinander einzelne viereckige, haftklebende Wirkstoffreservoirabschnitte (5, 6) mit den Schichten (4) und (5) aneinander eingelegt werden, die in Längsrichtung zwischen sich gleiche lichte Abstände aufweisen und deren Breite so bemessen wird, daß sie auf beiden Bandseiten von der Rückschicht (1) und der ablösbaren Schutzschicht (3) überragt werden und daß zunächst das Laminat (1, 4) aus Haftkleberschicht (4) und Rückschicht (1) durch Stanzen so durchtrennt wird, daß die Stanzlinie (1a) rund um die einzelnen Wirkstoffreservoirabschnitte (5, 6) mit deutlichem Abstand von deren Außenbegrenzungen verläuft, daß der dabei entstehende gitterartige Verschnitt des Laminats (1, 4) aus Haftkleberschicht (4) und Rückschicht (1) entfernt und daß anschließend in den entstandenen Zwischenräumen zwischen den Wirkstoffreservoirabschnitten (5, 6) die Schutzschicht (3) durchtrennt wird.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

Endprodukt des Verfahrens

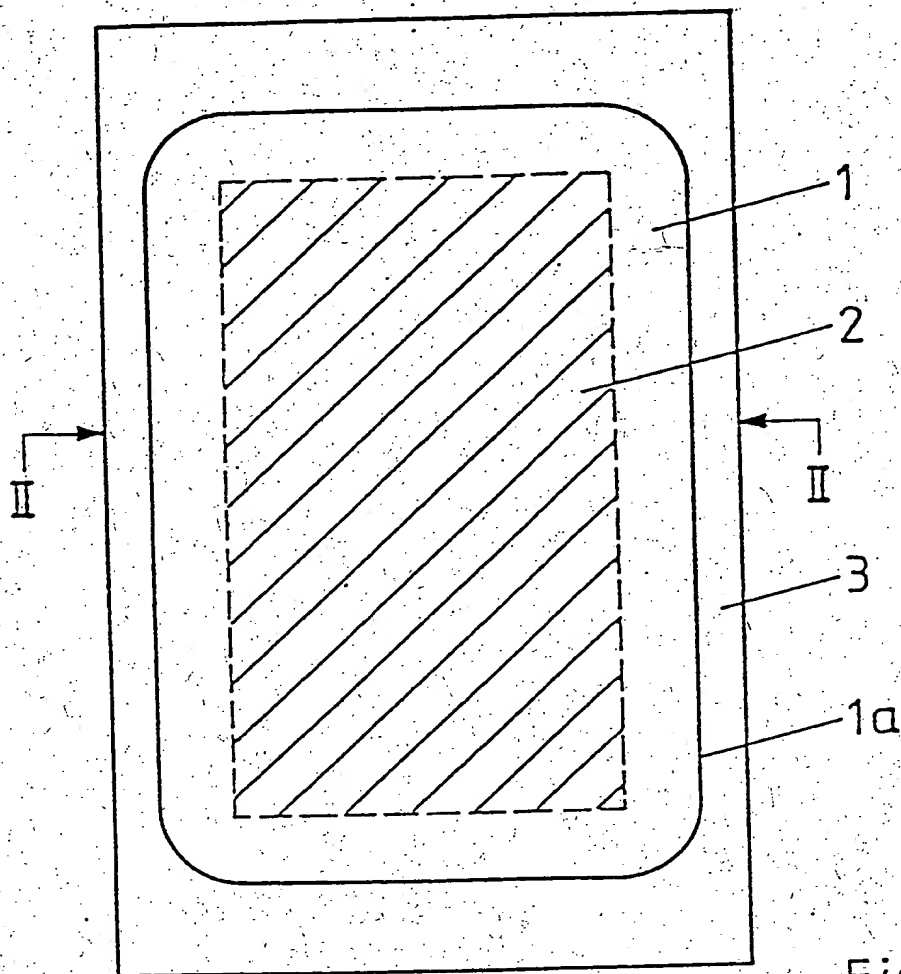


Fig. 1

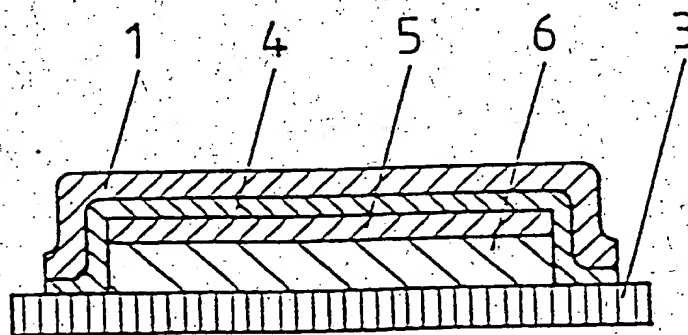


Fig. 2